

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° 448

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Lev AVERBUH

Né le 7 décembre 1911, à Odessa (Russie).

Traitement de la Lèpre

par le

Bleu de Méthylène

Président : M. P. HARVIER, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON

1937

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Lev AVERBUH

Né le 7 décembre 1911, à Odessa (Russie).

Traitement de la Lèpre
par le
Bleu de Méthylène

Président : M. P. HARVIER, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON

—
1937

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Léon BINET.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
Clinique médicale	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOUILLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	FUNK Pathologie chirurgicale.
BARIETY Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES, Pathologie chirurgicale.
BEZANÇON (Justin) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.

MM.	
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULÉ.	
CHABROL.	
CHIRAY.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL.	
LERY-RADOT.	
SÉZARY.	

MM.	
BASSET.	Clinique chirurgicale.
BROCC.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
HEITZ-BOYER.	
MOURE.	
QUÉNU.	
SCHWARTZ.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	Clinique obstétricale.
LE LORIER.	
LEVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

*Je leur dédie ce modeste travail,
bien faible témoignage de profonde
affection et d'infinie reconnaissance.*

A NOTRE JURY DE THÈSE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de la Pitié.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Avec toute notre reconnaissance
pour l'honneur qu'il nous a fait d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.
Nous n'oublierons jamais le brillant
enseignement que nous avons eu
l'avantage de suivre dans son service
à l'hôpital Beaujon.*

AUX MIENS

A TOUS CEUX QUI M'ONT TÉMOIGNÉ DE L'AMITIÉ

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

L'introduction de médications nouvelles et l'amélioration des méthodes anciennes ont donné à la thérapeutique de la lèpre, un regain d'intérêt. En même temps que l'abandon de la ségrégation obligatoire favorisait le dépistage de l'infection hansénienne, le diagnostic précoce de la maladie était rendu possible grâce aux perfectionnements des techniques anatomo-pathologiques. Ainsi, de la conjonction des progrès thérapeutiques avec la possibilité d'atteindre un plus grand nombre de « lèpres jeunes », donc facilement curables, il est permis d'espérer des résultats plus favorables pour l'avenir.

Jamais l'apparition d'un traitement nouveau ne fut accompagnée d'autant d'articles dithyrambiques et de manchettes criardes, que celle du bleu de méthylène. Le « Miracle Bleu », le « Sauveur bleu » ont longtemps rempli la chronique de la presse médicale. Or, le savant saïgonnais n'a eu, à aucun moment, la prétention de présenter un traitement curatif de la lèpre, quand il s'agissait d'une « méthode

de traitement », qui doit à son avis prendre une grande place dans la thérapeutique antilépreuse.

Tels quels, les efforts déjà tentés et les résultats obtenus méritent que l'on s'y arrête : c'est à l'exposé des acquisitions nouvelles de MONTEL et ses élèves dans la chromothérapie de la lèpre, que seront consacrées ces lignes.

HISTORIQUE ET EVOLUTION

Le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène est une thérapeutique récente, puisqu'elle n'a que trois ans d'existence; et pourtant il serait intéressant de suivre dans l'ordre biographique les différentes étapes parcourues par la méthode de M. L. R. MONTEL, depuis 1934 jusqu'à ce jour.

Bien que GORDON A. RYRIE ait publié en 1933 ses observations sur l'action de divers colorants dans la lèpre (vert brillant, bleu de méthylène, bleu de trypan, fluorescéine), le savant saïgonnais reste incontestablement le véritable promoteur de l'emploi du bleu de méthylène dans le traitement de la maladie de HANSEN, car il fut le premier à remarquer son action favorable sur les lésions lépreuses.

C'est en février 1934, dans une note préliminaire, que MONTEL mentionne pour la première fois les résultats très encourageants obtenus avec le bleu chez quatre de ses malades. Il insiste sur le fait que, au-

cun médicament classique ne lui a donné de résultats « immédiats » comparables à ceux obtenus avec la solution de bleu de méthylène à 1 p. 100.

Dans la 2^e et 3^e note, parues quelques temps après, MONTEL et ses élèves développent la technique à suivre, la posologie, le produit à employer, les incidents et les résultats de la nouvelle méthode. Ils préconisent une solution de bleu de méthylène à 1 p. 100 dans l'eau bi-distillée. Dans certains cas de lèpre tropho-neurotique, dans le but de favoriser la diffusion nerveuse du colorant, ils faisaient précéder les injections de bleu par les injections de 4 cc. d'une solution d'urotropine à à 25 p. 100. Pour MONTEL, cette solution est inoffensive et très bien tolérée. Toutefois, il note la contre-indication formelle de la chromothérapie dans les insuffisances hépatiques et rénales, et au cours des maladies intercurrentes, en premier lieu le paludisme.

Dans un article paru en septembre 1934, MONTEL fait une longue mise au point de tout ce qui se rapporte à sa méthode. La stérilisation à 120° est définitivement abandonnée, étant remplacée par la tyndallisation à 80° qui n'apporte pas de modifications physico-chimiques aux solutés injectables. Le premier résultat de cette nouvelle technique de préparation fut la suppression complète des poussées thermiques (poussées « pseudo-palustres ») qui gênaient considérablement les essais de l'auteur. En même temps, il publia la première statistique se rapportant

à 172 malades traités par le bleu à la Clinique municipale de SAIGON : 83 lépreux ont été améliorés, 3 sont demeurés stationnaires, les autres ont été perdus de vue. Quant à la durée du traitement, le recul insuffisant du temps ne lui permet pas de formuler une ligne générale de conduite.

MONTEL et ses collaborateurs multiplient ensuite les publications, en apportant chaque fois des preuves et observations nouvelles à l'appui de leur thèse. Afin que cet historique soit complet, nous ne ferons que les signaler rapidement.

La chromothérapie, employée seule, ayant fait ses preuves, le complexe bleu-chaulmoogra n'a pas manqué d'être essayé. MONTEL et LE-VAN-PHUNG ont obtenu dans un cas de lèpre tuberculeuse, le blanchiment clinique et bactériologique après dix mois d'un traitement mixte. Ce traitement mixte apparaît beaucoup plus actif que chacune des deux thérapeutiques employées séparément.

Dans deux de ses observations publiées en 1935, MONTEL fait mention de l'effet « sensibilisateur » du rouge neutre en solution à 1 p. 1000 employé en injections préalables : « au cours de ce traitement tout s'est passé comme si le rouge neutre préparait favorablement le terrain hansénien à l'action du bleu de méthylène ». Presque en même temps, il signale « les poussées furonculoïdes », qui ne doivent en aucun cas être confondues avec les poussées évolutives banales. Pour lui ce sont des processus

favorables d'élimination bacillaire, commandant de ce fait un renforcement du traitement.

Dans une conférence (*Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 1^{er} avril 1936), MONTEL résume toute son expérience acquise dans la lutte antilépreuse par le bleu employé seul ou associé au chaulmoogra. Il y insiste tout particulièrement sur l'inconvénient des doses faibles, dont l'emploi a conduit certains auteurs à conclure à l'inefficacité du colorant dans la lèpre. Notons que toutes ces publications de MONTEL et de son école sont épaulées par de nombreuses observations et statistiques ayant trait à toutes les formes de la maladie.

Ces remarquables résultats de l'école saïgonnaise furent confirmés par de nombreux léprologues de différents pays.

DOROLLE et NGO-QUANG-LY, résumant les 14 mois d'expérience du bleu de méthylène et du bleu-éosine sont arrivés à la conclusion suivante : les colorants étudiés ont une action certaine sur la plupart des formes de la lèpre et dans presque tous les cas exercent une action analgésique et eutrophique remarquable. Leur emploi amène un pourcentage important d'améliorations marquées, plus rapides et plus frappantes, semble-t-il qu'avec toute autre médication. Sur un ensemble de 30 malades, ils obtiennent 7 améliorations marquées, 7 améliorations moyennes, 9 améliorations légères, 7 échecs complets, soit en tout 23 améliorations.

Les mêmes auteurs préconisent l'emploi du com-

plexe bleu éosine en solution à 2 p. 100. Pour eux, cette association possède une toxicité, considérablement inférieure à celle que laisserait prévoir la quantité de bleu de méthylène contenue dans le mélange.

BIGOT et LE VAN-TRIEN, ayant expérimenté le bleu chez trois malades, dont deux atteints de lèpre tuberculeuse et le troisième de lèpre nerveuse, sont frappés de l'action rapide du colorant sur les symptômes subjectifs et principalement sur la sensibilité. Un de ses malades, après la 6^e injection a eu la joie de « sentir sa peau ».

Les résultats obtenus par C. NICOLAS à la léproserie de Thio furent non moins concluants : sur 9 malades, un fut presque blanchi, deux malades sensiblement améliorés, trois autres ne le furent que légèrement, enfin sur trois lépreux, le traitement n'a eu aucun effet. Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'ils ont été obtenus seulement en deux mois de traitement.

Pour FÉRON, le bleu de méthylène constitue une médication d'urgence dont l'indication majeure serait les poussées aiguës de lèpre évolutive qui sont radicalement jugulées par les injections intraveineuses du colorant.

GOLOVINE, après avoir étudié plusieurs médicaments (gonacrine, bleu de méthylène, fuchsine, charbon végétal, sulfate de cuivre, violet de gentiane et Baume de Pérou) conclue que toutes ces substances sont efficaces dans la lèpre, sans que l'on puisse affirmer la vraie spécificité de chacune d'elles. Il croit,

que tout comme dans la tuberculose ou la syphilis, chaque cas doit être individualisé et étudié séparément afin de lui appliquer une thérapeutique appropriée.

Tout récemment une pléiade de léprologues brasi-
liens de São-Paulo, ont confirmé dans une série de publications, les résultats des auteurs précités.

R. BRAGA, après avoir traité par la méthode de MONTEL, 63 malades, conclue à la supériorité du bleu de méthylène. Il lui semble par ailleurs, que le bleu agisse non pas comme un vecteur ou comme un mordant, mais directement sur le bacille.

Pour ne pas alourdir ce chapitre, nous ne ferons que signaler les publications récentes de CORREO DE CARVALHO, VALENTE et BACHELLI, pour qui le bleu de méthylène, sans porter préjudice à la valeur du Chaulmoogra, mérite de figurer définitivement dans l'arsenal thérapeutique de la lèpre.

Les travaux ayant trait au mécanisme d'action du colorant n'ont pas manqué : MARCHOUX et CHORINE, LÉPINE et MARKIANOS, P. BERNY ont étudié « in vivo » et « in vitro » l'action du bleu sur les bacilles, leurs résultats ne nous permettent pas encore de formuler une conclusion. Ces travaux, d'ailleurs, seront analysés, « in extenso » dans un chapitre spécial.

Tels sont les résultats des divers auteurs favorables à la nouvelle méthode. Toute l'importance attachée par MONTEL et les nombreux léprologues à cette thérapeutique et à ses heureux résultats, apparaît clairement au cours de ces notes et publications.

DISCUSSION DES DIVERS RESULTATS OBTENUS

Aucune thérapeutique nouvelle n'a soulevé autant de controverses et de critiques que la méthode de M. L. R. MONTEL; certaines d'entre elles ont trait aux accidents d'intolérance, les autres à l'inefficacité totale ou partielle du bleu de métylène dans la lèpre. Ce chapitre sera consacré à l'analyse et à la discussion des arguments apportés par les adversaires de cette nouvelle médication. Avant d'entrer dans les détails, nous tenons à dire que pour juger de l'efficacité d'une thérapeutique, il faut se placer dans les mêmes conditions expérimentales de ceux qui ont obtenu des résultats positifs : ce qui veut dire qu'il faut employer le même produit, la même technique et la posologie identique. Or en examinant les observations infirmatives, nous avons trouvé très peu d'auteurs qui se sont conformés aux indications de MONTEL.

Certains léprologues ont voulu invoquer la notion de race, en admettant que les malades de couleur jaune sont peut-être plus sensibles à l'action du colorant. Cette hypothèse ne peut pas être prise en considération, car, à maintes reprises, les essais poursuivis aux antipodes, ont donné les mêmes résultats favorables.

L'innocuité et la bonne tolérance des solutions injectables est unanimement reconnue par tous ceux qui ont eu l'occasion de les manier. Toutefois,

R. ARANTES nous signale deux cas de mort par hépatite atrophique au cours du traitement par le bleu. Nous avons examiné ces deux observations et il nous semble qu'il est très malaisé de juger si cette atteinte hépatique était consécutive ou pas à l'action du colorant. CORREO DE CARVALHO, ayant obtenu par ailleurs de très bons résultats cliniques, insiste sur les poussées thermiques survenant quelques heures après l'injection. Comme nous le verrons par la suite, ces accès « pseudo-palustres » sont dus à la stérilisation des solutions injectables par la chaleur à 120°. Il a suffi aux auteurs saïgonnais de n'employer que la tyndallisation à 80°, pour supprimer définitivement cet inconvénient.

Le fait que certains auteurs ont eu à déplorer de véritables désastres consistant en une aggravation des lésions, ne nous étonne guère. Dans toutes ces observations, nous avons remarqué, soit l'insuffisance des doses, soit la durée trop courte du traitement. Or, MONTEL a suffisamment insisté sur le danger des doses faibles, qui loin d'être actives, sont capables de réactiver les lésions éteintes. Comme nous le constatons, il y a une parenté étroite entre les préceptes thérapeutiques de la lèpre et ceux de la syphilis : mieux vaut de s'abstenir de tout traitement que de faire des doses faibles. A ce point de vue nous croyons intéressant de citer les observations de VALENTE et BACHELLI : ces savants ont injecté d'abord des doses élevées, 35 à 40 cc., plus tard, ils n'ont pas dépassé 25 cc. Sur un ensemble de 30 malades, 14 fu-

rent améliorés, 14 aggravés et 2 stationnaires; les 14 améliorations furent obtenues précisément avec les doses fortes.

Il est facile à comprendre que dans une maladie chronique, comme la lèpre, dont l'évolution est entrecoupée par de nombreuses poussées aiguës, le traitement doit être de longue haleine. Il est donc tout à fait évident que la conclusion à l'inefficacité du bleu, faite par Mme DELANOË, après avoir traité deux cas de lèpre, chacun par six injections de bleu, est tout au moins prématurée et sans aucun fondement.

Certains cliniciens ont voulu imputer à la solution de bleu de méthylène, des propriétés hémolytiques; les nombreuses analyses du sang, pratiquées par MONTEL et ses élèves, ont suffisamment prouvé que le colorant n'a aucune influence sur le nombre et la qualité des globules rouges. D'ailleurs, tout récemment LANGELEZ et GEIGER (*Bruxelle médical*, 21 février 1937) employèrent le bleu pour combattre l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone.

Pour conclure, nous ne pouvons mieux faire que de citer les paroles de M. MARCHOUX, prononcées en réponse à ces critiques mal fondées : « Très peu des observateurs qui ont imité le savant saïgonnais ont eu la patience de pousser aussi loin que lui leurs essais thérapeutiques. Il n'est donc pas étonnant qu'ils diffèrent d'opinion sur la valeur de ceux-ci avec M. MONTEL. Or, il n'est pas douteux qu'on puisse obtenir des résultats favorables, rien ne nous autorise à douter de la parole de l'initiateur de ce traitement ».

CHAPITRE II

LE PRODUIT

1. — Notions chimiques.

Le bleu de méthylène ou chlorure de tétraméthylthiomine est un composé du groupe des thiazines : ce sont des colorants dérivés de la houille et renfermant un noyau hétérocyclique hexagonal azosulfuré, où l'azote et le soufre sont en position para, l'un par rapport à l'autre. PEIRIER attire tout spécialement l'attention sur le fait qu'il s'agit là d'un colorant sulfuré et se demande si le bleu de méthylène est un antiseptique de choix pour la lèpre, ou s'il n'est qu'un adjuvant du traitement chaulmoogrique classique, n'améliorant que les manifestations cutanées lépreuses.

Nous n'insisterons pas sur les propriétés purement chimiques du bleu, dont l'étude serait déplacée dans notre travail. Bien au contraire, quelques caractères bio-chimiques méritent toute notre attention. En premier lieu, les propriétés tinctoriales électives pour la chromatine et les cariozomes des hématozoaires. LÉPINE et MARKIANOS, MARCHOUX et CHORINE, LOM-

BARDO DE PISE ont retrouvé cette propriété du bleu chez les lépreux, où le colorant se fixe électivement sur les lésions infiltrées. Or ces lésions contiennent des quantités énormes de bacilles de Hansen et réagissent plus rapidement et plus nettement à l'action de la chromothérapie. Bref, il semble donc exister une relation constante entre l'abondance des bacilles dans les lésions et la prise du colorant.

Un fait mérite d'être signalé : c'est la propriété des cellules vivantes de réduire le bleu à l'état de leucobase incolore, réduction qui ne s'observe jamais au niveau des infiltrations lépreuses, sans qu'on en puisse préciser la cause. Enfin notons que le bleu de méthylène possède une affinité remarquable vis-à-vis des cylindraxes des fibres nerveuses.

2. — Solutions injectables.

Il n'est pas indifférent d'employer une solution quelconque de bleu de méthylène. Les essais thérapeutiques initiaux faits avec une solution de bleu officinal à 1 p. 100 dans l'eau bi-distillée, filtrée et stérilisée à l'autoclave à 120°, ont donné constamment des réactions thermiques très vives et très pénibles pour les malades. Les différents auteurs saïgonnais, en particulier FRÉVILLE et DOROLLE se sont bien vite rendus compte que la chaleur à 120°, déterminant des modifications physico-chimiques,

semble être particulièrement nuisible à la qualité de ces solutions.

A la suite de nombreux essais, MONTEL préconise l'emploi d'une solution de bleu de méthylène R.A.L. (Specia), strictement neutre, à la dose de 1 gr. de bleu pour 100 gr. d'eau bi-distillée, stérilisée. La solution, soigneusement filtrée doit être tyndallisée à 80° pendant une heure, trois jours de suite.

DOROLLE et HUYNH-VAN-HUY, à la suite de leurs recherches sur la toxicité expérimentale de quelques colorants injectables, sont partisans de la solution de bleu de méthylène R. A. L. à 1 p. 100, neutralisée (pH : 7,4) et isotonisée suivant la formule de PEIRIER. Cette préparation qui s'avère la moins toxique (60 mmgr. par 1 kg. d'animal), s'obtient par le mélange des deux solutions suivantes :

1° Bleu de méthylène	1 gr.
Eau distillée	25 cc.
Soude N/10	2 cc.
Eau distillée	50 cc.
2° Saccharose	9 gr. 40
Eau distillée	50 cc.

Inspiré par les travaux de GORDON A. RYRIE, le même clinicien a eu l'idée d'utiliser l'association bleu de méthylène-éosine :

Bleu de méthylène R. A. L.	0 gr. 50
Eosine à l'eau R. A. L.	1 gr. 50
Eau distillée	100 cc.

Tyndalliser à 80°, pendant une heure, trois jours de suite.

D'après DOROLLE une telle solution possède une toxicité considérablement inférieure à celle que laisserait prévoir la quantité de bleu de méthylène contenue dans le mélange. L'emploi de cette combinaison, tout en permettant d'injecter avec la même quantité de liquide une dose de colorant deux fois plus élevées, laisse une marge de sécurité plus grande. En dehors de ces avantages, le mélange bleu-éosine ne colore pas les lésions comme le bleu pur.

FRÉVILLE en employant une solution de bleu à 4 p. 100, réduisit de trois-quart la masse de liquide à injecter. Voici la formule de cette solution :

Bleu de méthylène	4 gr.
Solution de bicarbonate de soude à 2 p. 100	100 cc.

Cet auteur préfère à la tyndallisation à 80°, les solutions préparées dans des conditions aseptiques, mais à *froid*. Il a pratiqué plus de 300 injections avec les solutions ainsi préparées, sans avoir observé un seul accident septique.

Une autre formule a été donnée par RAYMOND :

Bleu de méthylène	10 gr.
Thiosulfate de sodium	50 gr.
Saccharose	97 gr.
Eau Q. S. p.	1000 cc.

En guise de conclusion nous ajouterons que la tolérance du bleu est considérablement accrue du fait de la neutralisation et de l'isotonisation des solutions précitées.

COMPLEXE BLEU DE METHYLENE - CHAULMOOGRA

La chromothérapie, employée seule, ayant fait ses preuves, son association avec le chaulmoogra n'a pas manqué d'être essayée.

Substance colorante dépourvue pratiquement de toute toxicité, le bleu de méthylène, en dehors de son propre effet sur le bacille de Hansen, semble le sensibiliser à l'action du chaulmoogra. Mais là n'est pas tout le bénéfice du traitement mixte : le bleu, tout en agissant rapidement et énergiquement est incapable de prévenir une récurrence; il est donc de toute importance de lui adjoindre une médication chaulmoogrique à action plus lente, mais aussi plus durable.

Dans ce traitement mixte, le Chaulmoogra peut être utilisé sous toutes ses formes : colloïdase, huile en nature, savon total de Krabao, éthylesters, etc. MONTEL et FRÉVILLE préconisent les injections de mixture de Mercado. Ce médicament doit être injecté simultanément avec le colorant, à ses doses habituelles et à la cadence de deux à trois injections par semaine.

Les essais actuellement poursuivis à Saïgon autorisent les plus grands espoirs. D'ores et déjà, l'auteur saïgonnais préconise l'emploi du « *complexe bleu-chaulmoogra* », infiniment plus efficace que chacune des deux thérapeutiques employées séparément; tout

se passe comme si la coloration vitale du bacille de Hansen le sensibilise à l'action du Chaulmoogra (hypothèse formulée par MARCHOUX et CHORINE).

TECHNIQUE ET POSOLOGIE

La solution de bleu de méthylène s'injecte dans une veine du pli du coude suivant la technique habituelle, en poussant le liquide très lentement, le sujet étant de préférence couché. Ces précautions prises, on évitera ainsi les malaises que nous décrirons sous le nom de réactions immédiates.

On débute par 5 cc. de solution à 1 p. 100, en augmentant de 5 cc., chacune des injections suivantes pour atteindre rapidement la dose utile de un demi cgr. (0 gr. 005) par kilogramme de poids et par injection. Chez un grand nombre de ses malades, MONTEL a pu atteindre l'imposante dose de huit à dix milligrammes par kilogramme de poids. Le traitement consiste en séries de 18 injections, à la cadence de deux à trois injections par semaine. Combien de séries faut-il faire ? Le recul du temps nous manque, pour pouvoir formuler une conduite générale du traitement, en tous cas, une chose paraît certaine : c'est que les injections de bleu peuvent être poursuivies longtemps sans présenter un danger quelconque pour la vie des malades.

Il est tout à fait évident que chez les malades réagissants, il convient de tâter la susceptibilité par des

doses faibles, de progresser par 2 cc. ou 3 cc., sans jamais dépasser les doses bien tolérées. Au besoin espacer les injections : deux par semaine au lieu de trois, quitte à prolonger le traitement et à faire 24 à 30 injections au lieu de 18.

Les doses insuffisantes ou trop espacées sont sans action curatrice et même nuisibles, étant capables de produire une réactivation des lésions avec poussée extensive.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Dans toutes les observations qui se réfèrent à notre sujet, nous n'avons relevé aucun accident grave. Les incidents et les accidents que nous allons décrire, sont éphémères, transitoires et sans aucune gravité pour la vie des malades. Avec FRÉVILLE nous diviserons les incidents, d'après leur date d'apparition, en deux classes :

1. — Réactions immédiates.

Avant d'aborder ce chapitre, nous tenons à éliminer tout de suite un phénomène dû à la diffusion extrêmement rapide du colorant, et qui consiste dans l'apparition, au cours de l'injection d'une coloration livide, ardoisée des téguments et tout spécialement de la face. Mais en dépit de cet aspect syn-

copal de la physionomie, le malade n'éprouve, du reste, aucun malaise.

Les incidents précoces se produisent au cours, ou quelques instants après l'injection. De nature vago-sympathique et cardiaque, ils sont très variables dans leur forme et leur intensité : pouvant aller d'un simple vertige passager, assez courant, jusqu'à la syncope (accident exceptionnel).

Il s'agit le plus souvent de sensations subjectives anormales, passagères et qui disparaissent très vite : légère impression de vertige, picotements laryngés s'accompagnant d'accès de toux sèche, sécheresse de la bouche, impression d'angoisse, d'oppression, avec épigastralgies, état nauséeux. D'autres fois les accidents prennent une allure plus sérieuse : le malade pâlit subitement, se couvre de sueurs froides, éprouve des sensations vertigineuses, des frissons, son pouls devient filiforme, son rythme respiratoire s'accélère brusquement. Heureusement ces tendances lypothimiques n'aboutissent qu'exceptionnellement à une perte complète de connaissance. Un petit nombre de malades sont la proie d'une asthénie marquée, qui d'ailleurs ne dure pas plus de vingt-quatre heures.

2. — Réactions tardives.

Il s'agit là de poussées thermiques, véritables chocs survenant deux à six heures après l'injection. Elles consistent en une élévation brusque de tempé-

rature, aux environs de 39 à 40°, avec frissons et transudation. Fréquentes au début des essais de MONTEL, aujourd'hui grâce au perfectionnement de la préparation et à l'emploi du colorant chimiquement pur, ces incidents sont presque inexistants. Car les auteurs saïgonnais se sont rendus compte que ces réactions thermiques étaient la conséquence des modifications physico-chimiques, qu'apportait la stérilisation à 120° aux solutions injectables.

Comme nous l'avons déjà indiqué, MONTEL et DORVILLE préfèrent les solutions tyndallisées à 80°, pendant une heure, trois jours de suite, tandis que FRÉVILLE reste partisan de la préparation à froid; ayant pratiqué plus de 300 injections, il n'a jamais eu à déplorer un seul accident septique. Notons que ces solutions neutralisées et isotonisées diminueraient en outre la toxicité du colorant.

En aucun cas on ne saurait considérer les poussées de traitement (actions activantes atypiques de FRÉVILLE, lépra-réaction des Anglais), comme des réactions tardives; loin de constituer un accident, ce sont plutôt des manifestations favorables d'élimination massive du bacille lépreux, commandant un renforcement du traitement.

En résumé, nous pouvons constater que la solution injectable de bleu de méthylène est bien tolérée, inoffensive et facile à manipuler, à condition d'être préparée et injectée selon les techniques précitées.

CONTRE-INDICATION ET TOLERANCE

Peu de médicaments de l'hypodermie sont aussi inoffensifs, aussi bien tolérés que les injections intra-veineuses de bleu de méthylène. Toutefois les auteurs qui ont manié cette médication, sont d'accord sur la contre-indication formelle du bleu dans l'insuffisance rénale et hépatique. Il n'y a qu'une exception où l'on pourrait tenter un traitement prudent : c'est le cas où une bacillurie lépreuse ferait penser à une atteinte rénale par le bacille de Hansen.

Comme nous le voyons, la vérification de l'intégrité du parenchyme rénal et hépatique est une condition « sine qua non » de la chromothérapie anti-lépreuse.

Les cas d'intolérance avec réactions cliniques appréciables sont très rares. Dans certains cas il s'agit de malades présentant des maladies intercurrentes ou associées : en premier lieu le paludisme dont la cure quininique préalable devra précéder le traitement. Dans d'autres cas nous sommes en présence d'une sensibilité personnelle, expression qui traduit notre ignorance des causes véritables de cette intolérance. Il faudra alors tâter la susceptibilité de chaque malade, débiter et progresser par des doses faibles et s'arrêter à la dose maxima qui ne déclenche pas les accidents d'intolérance.

CHAPITRE III

LES RESULTATS CLINIQUES

Avant de reproduire nos observations et de décrire les améliorations constatées au cours du traitement par le bleu de méthylène, nous parlerons des résultats cliniques observés par les différents auteurs que nous avons étudiés, en analysant séparément et successivement chacun des symptômes. Nous avons puisé la documentation de ce chapitre dans de nombreuses publications de FRÉVILLE, MONTEL, DOROLLE, BRAGA, etc.

I. — Fixation élective du colorant.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre la fixation élective du bleu de méthylène au niveau des lésions infiltrées. Dès les premières injections, toutes les lésions infiltrées (lépromes, nodules, infiltrations diffuses) se colorent en bleu ardoisé, « elles prennent le bleu et le retiennent ». Ce pouvoir de fixation de couleur, spécialement dévolu aux lésions infiltrées, a souvent permis de déceler des infiltra-

tions sans lésions visibles de la peau et qu'on ne pouvait soupçonner par un simple examen.

Les lésions non infiltrées ou peu infiltrées (tâches, léprides) ne prennent le bleu que d'une façon transitoire ou ne le prennent pas du tout. De même, les lésions guéries perdent leur pouvoir fixateur, ce qui constitue pour MONTEL, le meilleur critérium de guérison.

La coloration des lésions qui « stigmatise » et inquiète certains malades suggestionnables, disparaît un mois environ, après la cessation des injections.

II. — Action sur les signes généraux.

Les algies. — L'effet analgésiant et antinévralgique du bleu, est un des plus précoces et des plus constants. Ainsi que BERNY l'a fait remarquer, cette action du colorant s'obtient non seulement par voie intraveineuse, mais même en l'administrant per os, le bleu de méthylène a donné un soulagement durable à ses malades.

Poussée aiguë de lèpre active. — Les poussées fébriles aiguës avec bacillurie, si fréquentes à tous les stades de la lèpre, bénéficièrent largement de la chromothérapie (LÉPINE et MARKIANOS). Mais le bleu de méthylène, comme l'a fait remarquer MONTEL lui-même, est incapable d'empêcher le retour de pareilles poussées. Il importe donc, dans ces cas, de conjuguer son action avec celle du Chaulmoogra, qui

agit plus lentement, mais semble avoir un pouvoir préventif plus important.

III. — Action sur l'état général.

La suppression des algies amène le retour du sommeil et de l'appétit, se traduisant par une amélioration de l'état général, une sensation de bien-être et d'euphorie.

Les variations du poids au cours du traitement, sont très instructives. Chez les malades infiltrés, œdémateux, les premières injections amènent une baisse du poids et une diurèse abondante. Mais dès que l'hydrostatique du malade se stabilise, on voit celui-ci augmenter progressivement à mesure que l'état général s'améliore. Dans un tableau, résumant les observations de 110 cas, MONTEL montre clairement les deux stades observés dans la variation du poids.

Chez les malades atteints de formes tropho-neurotiques sans infiltration, cette augmentation s'amorce d'emblée.

IV. — Action sur les lésions lépreuses.

Le bleu de méthylène ne guérit pas la lèpre et ne met pas à l'abri des récidives. Mais avec FRÉVILLE, nous croyons qu'il permet la stabilisation des

améliorations constatées, l'arrêt d'extension des lésions, la transformation des lèpres ouvertes en lèpres fermées peu contagieuses.

Quant aux récidives, qui peuvent survenir même chez les malades blanchis cliniquement et bactériologiquement, traitées dès leur début, elles ont été aussi sensibles au traitement que les lésions antérieures.

1° *Lésions infiltrées diffuses, éléphantiasis et œdème lépreux.* — Dès le début du traitement on assiste à une véritable fonte des infiltrations diffuses qui s'accompagne d'une diminution pondérale et d'une diurèse abondante. La forme normale des membres réapparaît, les traits du visage et du corps se dessinent sous la peau amincie et les malades retrouvent l'agilité et l'adresse de leurs mouvements. L'œdème et l'éléphantiasis, dus surtout à l'atteinte de l'état général, disparaissent plus rapidement; quant aux infiltrations spécifiquement lépreuses, elles persistent plus longtemps. Il est inutile d'insister, ces infiltrations se colorent intensément et longuement par le bleu.

2° *Lépromes et nodules infiltrés.* — Il nous semble, malgré quelques critiques, que c'est ici que l'action du bleu de méthylène fut la moins controversée. Ces lésions sont fortement cromophiles et l'action du colorant est aussi énergique que sur les lésions infiltrées diffuses.

Les lépromes récents, actifs, érythémateux s'affaissent rapidement et leur surface est le siège d'une

desquamation intense. Peu à peu cette desquamation fait place à de simples macules pigmentées ou achromiques, entourées d'un liseré ivoirin de peau cicatricielle. Au fur et à mesure que le traitement se poursuit et que les lépromes s'améliorent, le bleu est de moins en moins retenu, signe d'évolution favorable vers la guérison clinique.

Les lépromes infiltrés anciens, pigmentés, cuivrés ou bronzés s'affaissent beaucoup plus lentement, sans desquamation et sans liseré cicatriciel périphérique.

Il n'en est pas de même avec les nodules anciens, infiltrés et fibreux; ces nodosités, riches en tissu conjonctif, sont très peu sensibles à l'action du colorant.

3° *Ulcères atones, brûlures, rhogades, fissures, pemphigus, panaris.* — Comme nous le savons, toutes ces lésions, très fréquentes chez les lépreux, sont dues à des traumatismes favorisés par l'analgésie et la thermo-anesthésie, auxquels vient s'adjoindre une mauvaise nutrition tissulaire.

Elles s'épidermisent et se cicatrisent avec une rapidité surprenante. Pour FRÉVILLE, BERNY et GIPPERT, les badigeonnages quotiens avec une solution de bleu de méthylène à 1 p. 100, aident puissamment la cicatrisation de ces ulcérations.

4° *Les maux perforants plantaires.* — Les injections de bleu de méthylène ont une action très favorable sur les maux perforants qui sous l'influence de la chromothérapie, se comblent et s'épidermisent

rapidement. Mais ayant à faire à des troubles trophiques, cette action n'est pas toujours définitive et les lésions peuvent se reproduire « in situ », sous l'influence de causes diverses : traumatismes, brûlures, piquûres.

5° *Rhinites*. — Dès le début du traitement par le bleu, les sécrétions diminuent, les hémorragies disparaissent et la respiration nasale se rétablit. En même temps on constate une raréfaction des bacilles dans le mucus, résultat dont on comprend aisément la valeur "prophylactique.

6° *Orchites lépreuses et menstruation*. — Les orchites anciennes, fibreuses et nodulaires, avec une déformation complète des testicules et de l'épididyme, sont très peu influencées par le traitement. Quant aux orchépididymites récentes, elles fondent littéralement sous l'action du bleu.

Mais l'action du colorant ne se limite pas là; dans de nombreux cas de régression hormonale, on a vu une véritable résurrection des malades se traduisant par la disparition de l'asthénie, retour de l'appétit sexuel et recouvrement de la tonicité normale de la peau.

Dans les cas récents, les lépreuses aménorrhéiques voient, après un à quatre mois de traitement, la réinstallation des menstruations. Si la lèpre frappe des sujets jeunes et avant le développement des caractères sexuels secondaires, la chromothérapie amène souvent une apparition rapide et un développement normal de ces caractères.

Comme l'illustre suffisamment le cas de TRUONG-VAN-QUE qu'on trouvera à la fin de ce travail, le bleu de méthylène agit non seulement sur la sphère sexuelle, mais aussi sur les hypotrophies staturales et pondérales.

7° *Léprides anesthésiques à bordure infiltrée.* — Comme nous l'avons déjà remarqué, ces lésions se colorent très peu et d'une manière fugace par le bleu. Le colorant est retenu surtout au niveau de la bordure périphérique infiltrée, tandis que le centre présente presque toujours un certain degré d'achromie et d'atrophie cutanée. Pourtant en général les lésions cessent de s'étendre, leurs bordures s'affaissent et sont le siège d'une desquamation intense qui aboutit à des macules légèrement hypochromiques.

Dans les léprides centrifuges à bordure tuberculoïde, les lésions en bordure qui étaient en remblai par rapport à la peau, s'affaissent et se désinfiltrent, pâlisent et font place à une bordure achromique est arrêtée dans la majorité des cas.

8° *Les taches achromiques et macules pigmentaires non infiltrées.* — Ces lésions ne se colorent pas par le bleu, toutefois leur extension centrifuge est arrêtée dans la majorité des cas.

9° *Ganglions.* — Les adénites lépreuses fondent après trois ou quatre semaines de traitement.

10° *Nerfs.* — La diminution du volume des nerfs hypertrophiés est d'une observation courante au cours de la chromothérapie. Ce résultat est d'autant plus appréciable qu'il n'est pas atteint avec le

Chaulmoogra qu'au bout de quelques mois. D'après MONTEL cette action sur les nerfs, semble être singulièrement favorisée par l'association bleu de méthylène-urotropine, cette dernière stimulant la diffusion nerveuse du colorant.

11° *Amyotrophies et rétractions tendineuses.* — Quand l'amyotrophie est ancienne et que les fibres musculaires sont complètement dégénérées, la lésion est définitive « là où il n'y a plus rien, le bleu de méthylène perd ses droits ». En revanche, quand les masses musculaires sont seulement hypotrophiées et atones, on remarque une amélioration morphologique et une reprise du tonus musculaire.

12° *Troubles de la sensibilité.* Malgré quelques observations favorables de BIGOT, il nous semble que le bleu de méthylène agit très peu sur les troubles de la sensibilité thermique et douloureuse. En tous cas FRÉVILLE n'a jamais observé de retour à la normale. Il est vrai qu'il a fait ses essais sur des lépreux très avancés, chez lesquels on peut présumer une dégénérescence marquée des nerfs.

13° *Cholestérinémie et urée sanguine.* — Presque tous les malades de MONTEL, présentaient un taux de cholestérol et urée sanguine inférieur à la normale. Ayant examiné les chiffres relevés par le savant saïgonnais chez 110 malades avant et après le traitement, il nous semble qu'ils ont été peu modifiés par la chromothérapie.

14° *Bacilles de Hansen.* — Nous avons suffisamment insisté dans l'un des paragraphes précédents

sur la raréfaction bacillaire dans le mucus nasal et sur son importance au point de vue prophylactique.

Les nombreuses biopsies pratiquées par MONTEL, LÉPINE et MARKIANOS, aux différents stades du traitement, montrent d'importantes modifications quantitatives et morphologiques. L'examen des biopsies révéla non seulement une raréfaction bacillaire notable, mais aussi des signes d'involution manifeste : désintégration, formes granuleuses, cocciformes, cyanophiles, globies d'aspect zooglique, etc.

Telles sont les améliorations obtenues par un grand nombre d'auteurs favorables à cette nouvelle thérapeutique. Pour conclure nous ne pouvons mieux faire que de reproduire les résultats cliniques du promoteur lui-même. Du 1^{er} novembre 1933 au 1^{er} janvier 1936, 620 lépreux sont venus consulter à la Clinique municipale de SAÏGON. Parmi eux 351 malades ont été traités plus de trois mois et jusqu'à ce jour. Voici les résultats obtenus par MONTEL sur ces 351 malades :

Blanchiments cliniques	10,26 %
Améliorations notables	34,76 %
Améliorations	47,87 %
Stationnaires	6,55 %
Aggravés	1,42 %
Décédés	1,14 %

Tous ces malades ont été traités d'abord par le bleu de méthylène seul, pour juger l'action du mé-

dicament, par la suite ils ont reçu un traitement mixte bleu-chaulmoogra.

V. — Poussées de traitement.

Une particularité intéressante que comporte la méthode de MONTEL consiste dans l'apparition, en pleine période de traitement, de poussées atypiques (actions activantes atypiques, FRÉVILLE), accompagnées de fièvre et phénomènes généraux souvent graves. Ce sont des éléments superficiels, qui ont une tendance nette à la suppuration et de ce fait ils prennent une allure furonculoïde ou acnéiforme. Ces lésions sont nettement localisées sur les lépromes infiltrés et sur les lésions à infiltration diffuse, les deux fortement colorés par le bleu. La poussée terminée ou guérie, on constate une amélioration nette des lésions antérieures, sur lesquelles les éléments furonculoïdes se sont produits.

Le pus retiré par la ponction de ces éléments atypiques, consistant en une véritable purée de bacilles de HANSEN, il convient d'interpréter ces poussées aiguës comme des phénomènes favorables d'élimination bacillaire (lepra-réaction des anglais). Peut-être s'agirait-il là d'un véritable « phénomène de KOCH » comme tendraient à le montrer le caractère aigu, la localisation élective, la tendance nécrotique et l'élimination bacillaire massive des lésions observées.

Quoi qu'il en soit, malgré la fièvre, malgré les phé-

nomènes généraux, il faut continuer et même intensifier le traitement, pour avoir l'agréable surprise de constater la régression rapide de la poussée. C'est seulement lorsque ces poussées de traitement compromettent gravement l'état général, qu'il convient d'interrompre le traitement par le bleu et recourir aux injections intraveineuses de LUGOL modifié (FRÉVILLE), d'éosinate de césium (NORTAL), de gluconate de calcium du carbone animal (SAINT-JACQUES DE MONTRÉAL).

Nous ajouterons que ces poussées atypiques, par leur caractère superficiel, suppuratif, jamais nodulaire, en aucun cas ne pourront être confondues avec les poussées ordinaires de la lèpre.

MECANISME DE L'ACTION DU BLEU DE METHYLENE

On connaît encore très peu de choses sur la façon dont agit le bleu de méthylène dans l'intimité des tissus pathologiques. D'après certains auteurs, le colorant agirait directement sur le bacille de HANSEN en y déterminant l'apparition des formes d'involution. Un groupe, non moins important, de léprologues, sans nier la spécificité tinctoriale du bleu, lui refusent toute action antiseptique directe sur le mycobactérium leprae.

Pour se renseigner sur les modifications produites par le bleu, MARCHOUX et CHORINE injectèrent à des

rats infectés par les bacilles de STEFANSKY, un cc. d'une solution de bleu de méthylène à 1 p. 100, c'est-à-dire une dose dix fois plus forte que chez l'homme. Sur 3 rats, un seul survécut et après avoir reçu une deuxième injection de 0 cc. 75, il fut sacrifié. A l'examen macroscopique, seul le léprome d'innoculation apparut intensément coloré en bleu. Ils prélevèrent deux fragments, dont l'un fut coupé par congélation sans fixation préalable, tandis que le second fut fixé dans l'eau formolée à 25 p. 100. Avec ce dernier procédé, ils ont obtenu des coupes plus lisibles et dont l'examen leur révéla la répartition inégale du colorant; tandis que les cellules furent légèrement bleutées, les bacilles apparurent comme des amas franchement bleus.

Les deux auteurs interprètent ces faits de la manière suivante : normalement le bleu en présence des cellules vivantes est réduit à l'état de leucobase incolore; or les bacilles restent colorés en bleu, c'est qu'ils sont d'une réaction acide ou qu'ils n'absorbent pas l'oxygène. Ils conclurent que le bleu se fixe électivement sur le bacille de HANSEN. Bien que la fixation du colorant ne détruise pas la virulence des bacilles, ils se demandèrent si l'on ne pourrait pas atteindre cette virulence en employant le colorant comme un conducteur d'un produit actif.

De leur côté, LÉPINE et MARKIANOS recherchèrent si la rétention du colorant injecté dans les tissus pathologiques, ne se traduisait pas, par un effet visible sur les bacilles. Ils ponctionnèrent des lépromes aux dif-

férents stades du traitement par le bleu. Au début, ils n'observèrent aucune modification, ni au point de vue numérique, ni morphologique. Un peu plus tard, avant même que les lésions soient manifestement influencées, un certain nombre de bacilles prirent l'aspect granuleux et irrégulier. A un stade plus avancé apparurent de nombreux « bacilles cyanophiles », non colorables en rouge par le ZIEHL.

Ces deux auteurs sont fermement convaincus de l'action directe du bleu sur le bacille de Hansen et considèrent le polymorphisme, l'aspect granuleux et la cyanophilie, comme une forme d'involution bactérienne.

De son côté, BERNY s'est livré à des recherches sur l'action antiséptique du colorant, mais « in vitro ». Il prépara avec un lépromie intrapéritonéal d'un rat, six cc. d'émulsion riche en bacilles de STEFANSKY et à laquelle, il ajouta un volume égal d'une solution de bleu à 1 p. 100. Après des contacts de 1 h. 12 h. 24 h. Il injecta des quantités égales à trois séries comprenant deux rats chacune. Mais dans les heures qui suivirent, la majeure partie des rats périt, seuls deux rats survécurent et présentèrent au bout de quatre mois, des symptômes manifestes de lèpre murine. Pensant que cette mortalité était due peut-être à une injection massive du colorant, BERNY recommença ses expériences, ayant soin de le séparer au préalable de bacilles. Les résultats furent concluants, après quatre mois, les trois séries de rats furent infectées.

Il apparaît donc d'une façon certaine que la vita-

lité du bacille de STEFANSKY n'est ni détruite ni atténuée par un contact de 24 h. avec une solution de bleu de méthylène à 0,50 % et « in vitro ».

Pour MONTEL, le colorant agit non seulement sur le bacille lui-même, mais aussi sur le système réticulo-endothélial. Sur le bacille lui-même, il a observé des modifications morphologiques traduisant une désintégration bacillaire manifeste : cyanophilie, formes granuleuses, cocciformes, etc. Tout se passe comme si, sous l'influence du colorant, les bacilles étaient devenus des corps étrangers dont l'organisme tâche de se débarrasser par mortification et élimination.

Quant à l'action remarquable du bleu sur l'état général, l'auteur saïgonnais croit à l'intervention probable du système réticulo-endothélial. En effet, on sait que les colorants basiques (bleu de méthylène, rouge neutre) ont un tropisme marqué pour les cellules réticulo-endothéliales et qu'ils y produiraient ce qu'on a appelé « le blocage ». Mais aujourd'hui, cette notion si simple du blocage, n'est plus admise, les auteurs modernes (DUSTIN, Noël DECHAUME, GUICHARO et CROIZET, YOSIMI-HARADA), admettent, au contraire, que, le soit disant blocage produit une suractivation de tous les éléments réticulo-endothéliaux, soit immédiatement à la suite d'injections de doses faibles, soit consécutivement et par réaction, à la suite d'injections de doses fortes.

Il est donc possible que, dans la lèpre, le bleu de méthylène agisse, au point de vue état général, comme un activant du système réticulo-endothélial.

Nous voyons donc combien le mode d'action du bleu de méthylène est discuté, et pour tout dire mal connu. Un seul paraît être certain, c'est la fixation du colorant sur les bacilles. Ce tropisme électif du bleu pourrait peut-être servir de support à un autre médicament, sous forme d'un traitement mixte.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA METHODE

Les injections intraveineuses de bleu de méthylène sont d'exécution facile et d'une innocuité à peu près absolue.

Le coût modique de ce traitement le met à la portée des bourses les plus modestes.

Un avantage incontestable constitue la fixation élective du bleu sur les lésions infiltrées, en permettant souvent la mise en évidence des infiltrations passées inaperçues à l'examen. TRUONG-VAN-QUE l'utilise comme « révélateur » des lésions non éteintes. Il fait à ses lépreux, quatre injections respectivement de 5, 10, 15 et 20 cc., les malades, dont les lésions ne se colorent pas seront mis en liberté provisoire, les autres devront être isolés.

Quant à son action analgésique et antinévralgique, elle lui a valu une juste renommée parmi les malades en leur faisant accepter plus facilement la longueur de ce traitement. Enfin, son action thérapeu-

tique, sans être aussi générale que le voudrait MONTEL, paraît efficace dans un grand nombre des cas. Ajoutons, que si l'action du bleu de méthylène est plus rapide, celle du chaulmoogra est plus durable et prévient mieux les récidives. Il convient donc d'associer les deux traitements, ce qui d'ailleurs est en train de se réaliser.

Les inconvénients du bleu de méthylène, pratiquement n'existent pas. La coloration des lésions qui « stigmatise » les lépreux en cours de traitement, est capable d'inquiéter certains malades suggestionnables, mais le colorant s'élimine rapidement, et vingt à trente jours après la cessation des injections, la décoloration est complète.

Aussi parmi les inconvénients nous devons signaler une petite incommodité d'ordre technique : le reflux du sang dans la seringue qui indique la pénétration de l'aiguille dans la veine, est peu visible au milieu de la solution teintée en bleu.

Pour conclure ce chapitre, notons la longueur de ce traitement, qui exige de la part du patient et de celle du médecin de la persévérance et de la discipline.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

Poussée aiguë de lèpre évolutive.

(M. Féron).

DJIBRIL, âgé de 15 ans, entre à la léproserie en Octobre 1934. Ses parents, ses frères, ses sœurs sont tous bien portants. Vers sa dixième année, quelques taches apparaissent sur sa fesse gauche. La maladie n'évolue que vers le mois de Mars 1934, au moment de la puberté, se manifestant par des douleurs osseuses, de la rhinite sanglante et l'apparition de petits lépromes en grains de plomb, presque tous sensibles, sur la face, les oreilles et les membres.

Après une année de traitement, la guérison semblait acquise : lépromes complètement résorbés, état général excellent. En Décembre 1935, le malade présente un peu de courbature fébrile, quelques lépromes apparaissent sur les joues, peu distincts, au milieu d'une gangue œdémateuse, et brusquement en l'espace d'une nuit, éclate une poussée aiguë. Le visage bouffi est méconnaissable, les membres et le tronc sont œdématiés, toutes les grandes articulations sont tuméfiées et douloureuses, la température monte à 39°. L'hyperesthésie profonde est si marquée que le malade supporte à peine la légère pression circulaire du drain appliqué sur le bras pour faciliter l'injection intraveineuse. Deux injections de gonacrine amènent une légère et fugace sédation des douleurs, et nous nous décidons, sans grand espoir, à tenter les injections intraveineuses de bleu de méthylène.

Mais cette fois, nous employons une solution spécialisée et

présentée en ampoules contenant 15 cc. de la solution isotonique à 1 p. 100.

Après trois injections pratiquées dans le courant d'une semaine, le malade était revenu à son état antérieur de guérison apparente.

OBSERVATION II.

Forme tuberculeuse infiltrée.

(*M. L. R. Montel*).

PHU-VAN-NAM, dix ans. Lèpre cutanée tuberculeuse. Aurait débutée il y a un an. Poussée aiguë avec vastes lépromes érythémateux, succulents, infiltrés, à la face, aux membres supérieurs et inférieurs, aux fesses; infiltration générale de tout le tégument, surtout aux extrémités. Les doigts des pieds et des mains sont boudinés, œdématiés, durs. Malade en pleine poussée active. Poids 19 kgs 800.

Cubital droit : plume d'oie; cubital gauche : grosse plume d'oie; sciatique poplitée externe gauche : grosse plume d'oie; sciatique poplitée externe droit : normal.

La poussée aiguë avec fièvre date de cinq mois. Mucus nasal négatif; biopsie positive; nombreux bacilles de Hansen.

Traitement : mis en traitement par le bleu de méthylène seul, le 11 septembre 1934. Résultats rapides. Les infiltrations fondent : le 18 octobre 1934, PHU-VAN-NAM a perdu plus d'un quinzième de son poids. Poussée jugulée dès les premières injections; toutes les lésions s'affaissent. Reçoit 30 injections de bleu de méthylène (483 cc.).

Malade transformé. Sur les membres et le corps les téguments, complètement désinfiltrés, laissent voir la forme générale, les reliefs et les méplats musculaires qui étaient, auparavant, fondus dans une masse informe d'infiltration. Tous les lépromes nodulaires et en nappe sont affaissés et de niveau avec la peau saine.

Le malade a été mis au Mercado, le 22 novembre 1934 et

au bleu de méthylène-rouge neutre conjugués, le 21 février 1935.

Le 15 mars 1935, toutes les lésions ont disparu, tous les lépromes sont remplacés par des plages finement cicatricielles; toutes les infiltrations ont disparu; la sensibilité est revenue partout; nerfs sans changement. Blanchiment.

Le 20 mars 1935, on pratique une biopsie au même endroit (léprome de la face) que celle du 11 septembre 1934. Résultat négatif. Le même jour, un examen du mucus nasal est, lui aussi, négatif.

Etat général parfait. Poids avant traitement : 19 kgs 800; après traitement, perte de 0 kg. 900 par suite de la désinfiltration générale. Ce malade peut être considéré comme blanchi chimiquement et bactériologiquement : ses nerfs restent hypertrophiés. Durée du traitement : six mois.

OBSERVATION III.

Lèpre mixte, tropho-neurotique et cutanée.

(P. Dorolle).

ROT, Annamite, 22 ans. Lèpre mixte, tropho-neurotique et cutanée. Nombreuses macules érythémateuses avec bords surélevés et anesthésie au centre, très étendues (région scapulo-vertébrale, périnéale, bras, avant-bras, cuisse, jambe). Lésions nerveuses : zones étendues d'anesthésie, algies, hypertrophie nerveuses, amyotrophie de la jambe, du pied droit et des mains, griffe cubitale à droite. Cicatrices de brûlures analgésiques. Recherche du bacille de HANSEN négative.

Traitement : 1340 cc. d'éosine-bleu, en 3 séries, réparties sur 10 mois. Disparition complète des grands placards maculeux qui ne laissent qu'une légère silhouette achromique. Disparition presque complète de l'amyotrophie des mains. A la main droite, la griffe cubitale est complètement disparue, l'attitude et les mouvements des doigts sont normaux. Sensibilité redevenue normale dans toutes les zones précédem-

ment anesthésiques. Volume des nerfs : cervicaux superficiels toujours palpables, cubitaux passés du volume d'un petit crayon au volume presque normal; poplités externes, de la grosseur d'un crayon à celle d'une plume de poulet. Disparition complète des algies. Sommeil normal. Etat général excellent. Poids passé de 44 à 47 kgs.

Résultat remarquable, équivalent à guérison chimique, obtenue presque complètement dès la première série.

OBSERVATION IV.

Lèpre mixte ancienne.

(P. Dorolle).

HU, femme chinoise, 27 ans. Lèpre mixte ancienne. A l'entrée, présentait un syndrome polynévritique dont la nature lépreuse n'a pu être établie avec certitude, atteignant les quatre membres, et frappant les nerfs craniens (III^e paire), à marche aiguë.

Malade cachectique, aphone, ne s'alimentant plus. Masque léonien accusé. Macules érythémateuses diffuses; ulcérations multiples. Hypertrophie des nerfs; mutilation des mains, pouce droit en voie d'amputation spontanée; maux perforants plantaires bilatéraux. Présence de bacille de HANSEN.

Traitement : 1630 cc. de bleu de méthylène en 11 mois.

Action très rapide du traitement tenté sans espoir. Disparition des paralysies oculaires à la seconde injection. A la sixième injection, les membres inférieurs se soulèvent du plan du lit; la malade marche à la seizième. Les lésions en nappe, de la face se sont affaïssées, le faciès est beaucoup moins léonin, les oreilles sont moins infiltrées. Il persiste des macules diffuses fortement colorées. Les larges ulcérations du début sont complètement cicatrisées, ainsi que les maux perforants plantaires. L'amputation du pouce droit s'est arrêtée net dès la 16^e injection. Il persiste un profond sillon, témoin du processus interrompu. Après la 3^e série

sont apparues aux mains des lésions pemphigoides tendant à l'ulcération, qui ont commencé à se cicatriser au cours de la 4^e série. Diminution considérable du volume des nerfs :

Cubital droit, avant : plume d'oie, actuellement palpable.

Cubital gauche, avant : petit crayon, actuellement : plume de poulet.

Poplité externe D. et G., avant : gros crayon, actuellement : petit crayon.

Persistance du bacille de HANSEN. Etat général transformé; notre malade, entrée en état cachectique est passée de moins 30 kg. à 49 kgs.

Action remarquable sur l'état général, véritable résurrection. Cicatrisation des lésions multiples; arrêt d'une amputation spontanée.

OBSERVATION V.

Lèpre mixte ancienne (10 ans).

(P. Dorolle).

THOAI, homme annamite, 40 ans. Lèpre, mixte ancienne (10 ans). Taches achromiques anesthésiques; érythème diffus de la face et du tronc; lépromes infiltrés de la face et des oreilles, faciès léonin; lépromes nodulaires à l'avant-bras (grosueur d'une noix), placards tuberculoïdes aux avant-bras; boudinement des doigts. Hypertrophies nerveuses; algies; amyotrophies et rétraction des mains; lésions pemphigoides. Bacilles de HANSEN dans le mucus nasal et les lésions cutanées.

Traitement : 1075 cc. d'éosine-bleu en 8 mois.

Poussée furonculoïde au cours de la seconde série.

Diminution marquée de l'infiltration de la face, peau souple, fonte des lépromes nodulaires. Disparition complète du léprome de l'avant-bras, la face reprend un aspect humain. Modification d'aspect des lésions tuberculoïdes, la peau est plus lisse, colorée en rouge. Disparition du boudinement

des doigts, cicatrisation des lésions pemphigoides. Disparition des algies, sommeil normal, retour de la sensibilité au niveau des M. I. Réduction de volume des nerfs cubitaux et surtout poplités externes (passés du volume d'un gros crayon à celui d'un petit crayon). Très bon état général. La recherche du bacille de HANSEN dans le mucus nasal est devenue négative. Persistance dans les lésions cutanées.

Résultat excellent, particulièrement sur les lépromes et les lésions nerveuses, compte tenu de l'ancienneté des lésions.

OBSERVATION VI.

Infantilisme d'origine lépreuse.

(Truong-van-Que, résumé).

NGUYÊN-THI-CHUE, âgée de 20 ans. Née à terme et de parents bien portants, elle présente des lésions lépreuses généralisées dont l'évolution remonterait à plus de dix ans. On observe, en différentes régions du corps, des léprides en placards rubanés et des lépromes en nappe (face, tronc, membres). La biopsie d'après la méthode de M. LÉGER et le mucus nasal révèlent la présence de très nombreux bacilles de HANSEN.

Par ailleurs, cette malade est extrêmement petite pour son âge. Les mensurations confirment cette impression. Sa taille est de 132 cm., son poids de 22 kgs 800. Les seins ne sont pas développés, les organes génitaux sont restés rudimentaires, les poils sont absents. La petite CHUE ne présente actuellement aucun signe de syphilis, de tuberculose, de diabète ni de paludisme, à l'examen clinique aussi bien que bactériologique.

Traitement : 324 cc. de solution de bleu de méthylène à 1 p. 100, en 2 mois 9 jours.

Pendant le traitement est survenue une poussée furonculoïde, dont la régression a amené l'amélioration des lésions préexistantes.

Amélioration nette des lésions cutanées, qui deviennent souples et moins infiltrées. Elles se colorent de moins en moins par le bleu et on observe à leur niveau de nombreuses plages cicatricielles de guérison.

Revue après trois mois de repos on constate une importante augmentation de la croissance staturale et pondérale. Son poids actuel est de 25 kg. 200 et sa taille de 137 cm.

Il semble donc que la lèpre est bien la cause de l'arrêt de développement observé chez notre malade. Le traitement a amené une augmentation de la taille et du poids.

CONCLUSIONS

1° Le bleu de méthylène ne guérit pas la lèpre et n'empêche pas les récives. Mais il permet de compter sur la stabilisation des améliorations, l'arrêt d'extension des lésions et la transformation des lèpres ouvertes, avec émission bacillaires, en lèpres fermées peu contagieuses.

2° Il est indiqué d'associer l'action rapide et énergique, mais parfois peu durable du bleu, à celle plus lente et plus continue du Chaulmoogra. Le traitement mixte bleu-chaulmoogra est infiniment plus actif que chacune des deux médications, employée seule.

3° Le colorant agit souverainement sur les algies, les poussées aiguës de lèpre évolutive et toutes les formes tuberculeuses infiltrées. Quant aux formes tropho-neurotiques et maculeuses, elles sont moins sensibles à l'action de la chromothérapie.

4° Les poussées furonculoïdes atypiques doivent être considérées comme des processus favorables d'élimination bacillaire et de ce fait commander une continuation et même un renforcement du traitement.

5° Le bleu de méthylène se fixe électivement sur les lésions infiltrées, qui se colorent en bleu ardoisé. La décoloration qu'on observe au cours du traitement, est le meilleur critérium de guérison clinique.

6° Les injections intraveineuses de la solution de bleu de méthylène à 1 p. 100 sont d'une innocuité parfaite. A part quelques incidents faciles à éviter, elles n'ont jamais occasionné d'accidents sérieux.

7° Le coût modique de cette thérapeutique la met à la portée des bourses les plus modestes.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de Thèse,
P. HARVIER.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AFANADOR (A.). — Traitement de la lèpre par les injections de bleu de méthylène intraveineuses. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, Novembre 1934, p. 805.
- ARANTES (F. R.). — Accidents observés dans le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène (méthode de Montel). *Revista de Leprologia de São-Paulo*, Juin 1935, p. 68.
- BACHELLI (L. M.). — Le bleu de méthylène dans le traitement des algies lépreuses. *Revista de Leprologia de São-Paulo*, Juin 1935, p. 54.
- BERNY (P.). — Un séjour de 24 heures in vitro dans le bleu de méthylène à 0,5 p. 100 n'atténue pas la virulence du bacille de Stefansky. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 58.
- Action du bleu de méthylène administré par voie buccale chez les lépreux. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 30.
- BERNY et GIPPERT. — Essais de traitement des ulcérations lépreuses du moyen de badigeonnages quotidiens avec une solution de bleu de méthylène au centième. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 851.
- BRAGA (R.). — Le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Revista de Leprologia de São-Paulo*, Juin 1935, p. 7.
- BERTACCINI. — Le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Gionale Ital. de Dermat. et Sifilio*, 1936, p. 561.
- BERTHEZÈNE (R.). — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Thèse de Lyon*, 1936.
- BIGOT et LÊ-VAN-TRIÊN. — Trois cas de lèpre traités par la méthode de Montel au bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 734.

- CORREO DE CARVALHO. — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène dans l'asile colonie d'Aymores. *Revista de Leprologia de São-Paulo*, Juin 1935, p. 38.
- COUTURAT (J.). — Le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *La Presse Médicale*, 18 mars 1936, p. 466.
- DELANOE (MME). — Le bleu de méthylène compris dans le traitement mixte de la lèpre. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 348.
- A propos du traitement mixte de la lèpre. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 641.
- DE FAJOLE. — Note thérapeutique sur le traitement de la lèpre par les colorants. *Bull. de la Soc. Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, 1935, p. 442.
- DE RAYMOND. — Le traitement de la lèpre au Tonkin par les colorants. *Bull. de la Soc. Médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1935, p. 440.
- DOROLLE (P.), NGO-QUANG-LY, TRAN-VAN-TAM. — Premiers résultats dans le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. (Méthode de M. L. R. MONTEL). *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 609.
- DOROLLE, NGO-QUANG-LY. — Lèpre mixte et polynévrite à marche aiguë. Traitement par le bleu de méthylène. Guérison rapide de la polynévrite. Arrêt et régression de l'évolution lépreuse. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, Janvier 1935, p. 16.
- Essai d'emploi dans le traitement de la lèpre d'un colorant composé : bleu de méthylène-éosine. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1935, p. 21.
- Résultats obtenus après 14 mois d'expérience du traitement de la lèpre par les colorants. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1935, p. 675.
- DOROLLE (P.) et HUYNH-VAN-HUY. — Toxicité expérimentale de quelques colorants injectables. (Bleu de méthylène-éosine et ruoge neutre). *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1935, p. 117.
- DOROLLE, NGO-QUANG-LY, HUYNH-VAN-HUY, TRAN-VAN-TAM. — Bleu de méthylène et bleu de méthylène éosiné dans le traitement de la lèpre. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 839.

- DUBOIS (A.). — A propos du traitement de la lèpre au bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 550.
- DUBOIS (A.), WESTERLINCK (H.), DEGOTTE (J.). — Essais thérapeutiques dans la lèpre. Le bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 63.
- FÉRON. — Une indication du bleu de méthylène dans le traitement de la lèpre. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 646.
- FREVILLE (L. H.). — Le traitement de la lèpre par la méthode de M. L. R. MONTEL. (Résultats après un an d'expérimentation). *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1935, p. 707.
- Recherches expérimentales sur les réactions produites par les injections intraveineuses de bleu de méthylène dans la lèpre. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, Août-Octobre 1934.
- Une formule pratique de solution injectable de bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1936, p. 484.
- GOLOVINE (S.). — Contribution à l'étude du traitement de la lèpre. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 784.
- LÉPINE et MARKIANOS. — Action directe du bleu de méthylène par le bacille de Hansen dans l'organisme humain. *Société de Biologie*, 1935, p. 9.
- Résultats obtenus dans le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 28.
- MARCHOUX et CHORINE. — Action du bleu de méthylène sur les lépromes « in vivo ». *Bull. de l'Académie de Médecine*, 8 janvier 1935, p. 10.
- MARCHOUX et LÉPINE. — Discussion à la suite de la note de Mme DELANOE. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 8 mai 1935.
- MAURANO (F.). — Les résultats du traitement par le bleu de méthylène en injections intraveineuses suivant la technique de Montel au point de vue dermatologique. *Revista de Leprologia de São-Paulo*, Juin 1935, p. 33.

- MEDINA (G.). — Nota previa sobre un tratamiento nuevo de la lepra. *Actas dermo-sifilíticos*, Madrid, Décembre 1934.
- Un cas de lèpre entièrement blanchi par le bleu de méthylène. Congrès de l'avancement des sciences de Saint-Jacques de Compestello, 1935.
- MIDANA (A.). — Le bleu de méthylène dans le traitement de la lèpre. *Minerva Medica*, 24 novembre 1934.
- MONTEL (M. L. R.). — Un nouveau traitement de la lèpre. (Note préliminaire). *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 147.
- Un nouveau traitement de la lèpre. Note préliminaire. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie et Syphiligraphie*, N° 3, Mars 1934.
- Un nouveau traitement de lèpre (Note préliminaire). *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1934, p. 220.
- MONTEL, LE-VAN-PHUNG, TRUONG-VAN-QUE, NGUYEN-NGOC-NHUAN. — 2° Note sur le traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 300.
- MONTEL, TRAN-VAN-HAHN, NGUYEN-VAN-KHAI, LÊ-VAN-PHUNG, TRUONG-VAN-QUÊ, NGUYEN-NGOC-NHUAN. — 3° Note sur les injections intraveineuses de bleu de méthylène dans la lèpre : posologie, tolérance, technique. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 473.
- MONTEL. — Les critères cliniques de l'action des traitements anti-lépreux. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1934, p. 559.
- MONTEL et TRUONG-VAN-QUE. — Un cas de lèpre généralisée à poussées aiguës traité par le bleu de méthylène. Observations et bilan après 153 jours de traitement. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1934, p. 566.
- MONTEL. — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1934, p. 623.
- MONTEL et NGUYEN-NGOC-NHUAN. — Un cas de lèpre tropho-neurotique et maculeuse traité par les injections de bleu de méthylène. Bilan après 8 mois de traitement. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1934, p. 812.

MONTEL. — Poussées de lépromes furonculoïdes au cours du traitement par le bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1935, p. 9.

MONTEL et TRUANG-VAN-QUE. — Un cas de lèpre généralisée (forme mixte) associé au paludisme et traité uniquement par le bleu de méthylène combiné au rouge neutre de toluène en solution à 1 p. 100. Observation et bilan après 7 mois et 10 jours de traitement. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1935, p. 58.

— Un cas de lèpre généralisée (forme mixte cutaneo-nerveuse et tuberculo-maculeuse) traité par le rouge neutre associé au bleu de méthylène. Observation et bilan après cinq mois de traitement. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1935, p. 72.

MONTEL, LE-VAN-PHUNG, NGUYEN-VAN-KHAI, TRAN-VAN-HAHN, DO-VAN-HOANH, TRUONG-VAN-QUE, NGUYEN-NGOC-NHUAN. — Observations résumées de vingt cas de lèpre chez des jeunes. Traitement par le bleu de méthylène seul ou associé au chaulmoogra. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1935, p. 337.

MONTEL. — A propos de trois communications sur le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. (Ce bulletin N° 4, Mai 1935. T. XIII, p. 440 à 451). *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1935, p. 793.

MONTEL et TUAN-VAN-HAHN. — Un cas de lèpre tuberculeuse généralisée récente, traité par le bleu de méthylène. Blanchiment clinique et bactériologique. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 695.

MONTEL et LE-VAN-PHUNG. — Un cas de lèpre tuberculeuse généralisée blanchi cliniquement et bactériologiquement en 10 mois. Traitement mixte par le bleu de méthylène et le chaulmoogra. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 23.

MONTEL. — Conférence sur le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 361.

— A propos de la communication de P. LÉPINE et

- MARKIANOS. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 243.
- MONTEL, BABLET, NGUYEN-NGOC-NHUAN et DO-VAN-HOANH. — Deux cas de lèpre traités par le bleu de méthylène seul, d'abord, et par l'association : bleu de méthylène-chaumoogra ensuite. Action du traitement sur les symptômes cliniques, sur les tissus et sur le mycobacterium leprae. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 560.
- MONTEL (R.) et MONTEL (G.). — Suite de quelques observations de lépreux publiées en 1932. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 857.
- MONTEL (R.), MONTEL (G.) et LE-VAN-PHUNG. — Essais de traitement de la lèpre par la cystéine en injections intraveineuses. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1936, p. 1061.
- MONTEL et TRAN-VAN-HAHN. — Essais de traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de résorcine. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 167.
- NICOLAS (C.). — Bleu de méthylène et lèpre. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, 1935, p. 10.
- NICOLAS (J.), MASSIA et PETOURAUD. — Deux cas de lèpre traités par les injections de bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. Française de Dermatologie*, 7 juillet 1934.
- NICOLAS (J.) et ROUSSET. — Trois cas de lèpre, *Lyon Médical*, 16 avril 1933, p. 480.
- NGUYEN-VAN-TUNG. — A propos du traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1935, p. 799.
- PEIRIER. — Matières colorantes injectables. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, Septembre 1934.
- RYRIE (Gordon A.). — Preliminary report on the action of certain dyes in leprosy. *Transaction of the Royal Society of tropical medicine and hygiene*, N° 1, 1933.
- TRUONG-VAN-QUE. — Un cas d'infantilisme lépreux traité par la méthode de M. L. R. MONTEL. (Bleu de méthylène intraveineux). *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, N° 3, Avril 1935.

- De la lutte antilépreuse en Indochine. *Bull. de la Soc. médico-chir. de l'Indochine*, Mai 1936.
- VALENTE (E. C.) et BACHELLI (L. M.). Le bleu de méthylène dans le traitement des résections lépreuses. *Revista de Leprologia de São-Paulo*, Juin 1935, p. 44.
- VU-NGOC-AHN. — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène et l'éosine à la léproserie de Vàn-môu. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, 1935, p. 443.

